

## **VERWENDUNG VON LECITHIN-ANALOGA ALS ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL UND NEUE DERivate**

**Patent number:** DE3934820  
**Publication date:** 1991-04-25  
**Inventor:** KOCH EDITH DR RER NAT (DE); ZILCH HARALD DIPL CHEM DR RER (DE); BOSIES ELMAR DR PHIL (DE); HERRMANN DIETER DR MED (DE)  
**Applicant:** BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)  
**Classification:**  
- **international:** A61K31/66; C07F9/09; C07F9/165  
- **european:** A61K31/66T5, C07F9/09A1, C07F9/10, C07F9/165A1  
**Application number:** DE19893934820 19891019  
**Priority number(s):** DE19893934820 19891019

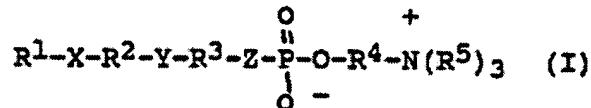
#### **Also published as:**



WO9105558 (A1)

## Abstract of DE3934820

Use of phospholipid derivatives of formula (I) to manufacture antiviral drugs, where X is a valence bond, an oxygen atom or sulphur atom, a sulphonyl, sulphonyl, carbonyl, aminocarbonyl, carbonylamino or ureido (-NH-CO-NH-) group or a C3-C8 cycloalkylene or phenylene residue, Y is an oxygen atom or the groups -O-CO-O-, -O-CO-NH-, -O-CS-NH-, R<1> is a hydrogen atom, a straight-chain or branched, saturated or unsaturated alkyl residue with 1-18 or 2-18 carbon atoms, respectively, which may be substituted one or more times by phenyl, halogen, C1-C4 alkoxy, C1-C4 alkylmercapto, C1-C4 alkoxy carbonyl, C1-C4 alkane sulphonyl or C1-C4 alkane sulphonyl groups, R<2> is a straight or branched, saturated or unsaturated alkylene chain with 1-18 or 2-18 carbon atoms, respectively, which may be substituted one or more times by halogen, phenyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 alkoxy carbonyl, C1-C4 alkylmercapto, C1-C4 alkane sulphonyl or C1-C4 alkane sulphonyl groups, R<3> is a straight or branched, saturated or unsaturated alkylene chain with 2-8 carbon atoms which can also be substituted, R<4> is a straight or branched alkylene chain with 2-5 carbon atoms, R<5> is hydrogen or a C1-C6 alkyl group and Z is oxygen or sulphur.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift

(10) DE 39 34 820 A 1

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>:  
**C 07 F 9/09**  
A 61 K 31/66  
C 07 F 9/165  
// C07F 9/10

(71) Anmelder:

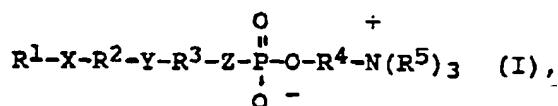
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

(72) Erfinder:

Bosies, Elmar, Dr.phil.nat., 6940 Weinheim, DE;  
Herrmann, Dieter, Dr.med., 6900 Heidelberg, DE;  
Koch, Edith, Dr.rer.nat., 8122 Penzberg, DE; Zilch,  
Harald, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., 6800 Mannheim, DE

(54) Verwendung von Lecithin-Analoga als antivirale Arzneimittel und neue Derivate

Verwendung von Phospholipid-Derivaten der Formel I



in der  
X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und Z die in den Patentansprüchen  
angegebene Bedeutung haben, als antivirale Arzneimittel  
sowie neue Phospholipide.

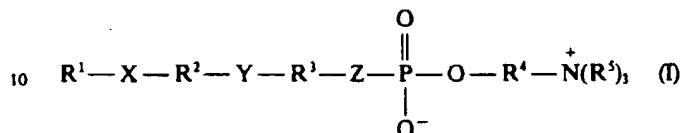
DE 39 34 820 A 1

DE 39 34 820 A 1

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die neue Verwendung von Lecithin-Analoga als antivirale Arzneimittel.

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I



in der

- 15 X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl-, Aminocarbonyl-, Carbonylamino- oder die Ureidogruppe  $\text{--NH--CO--NH--}$  oder einen  $C_3-C_8$ -Cycloalkylen- oder Phenylrest,  
Y ein Sauerstoffatom oder die Gruppen  $O-CO-O$ ,  $O-CO-NH$ ,  $O-CS-NH$   
R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit  
20 1–18 bzw. 2–18 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen-,  $C_1-C_4$ -Alkoxy-,  $C_1-C_4$ -Alkylmercapto-,  $C_1-C_4$ -Alkoxycarbonyl-,  $C_1-C_4$ -Alkansulfanyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkan-  
sulfonylgruppen substituiert ist,  
R<sup>2</sup> einen geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1–18 bzw. 2–18 Kohlen-  
25 stoffatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen-, Phenyl-,  $C_1-C_4$ -Alkoxy-,  $C_1-C_4$ -Alkoxycar-  
bonyl-,  $C_1-C_4$ -Alkylmercapto-,  $C_1-C_4$ -Alkansulfanyl- oder  $C_1-C_4$ -Alkansulfonylgruppen substituiert ist,  
R<sup>3</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 2–8 Kohlenstoffatomen,  
die auch Teil eines  $C_5-C_7$ -Cycloalkanrings sein kann und die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy-, Halogen-, Nitril-, eine  $C_5-C_7$ -Cycloalkyl-, Phenyl-,  $C_1-C_{20}$ -Alkoxycarbonyl-,  $C_1-C_{20}$ -Alkylcarba-  
30 moyl-,  $C_1-C_{20}$ -Alkylmercapto-,  $C_1-C_{20}$ -Alkansulfanyl-,  $C_1-C_{20}$ -Alkansulfonyl-,  $C_1-C_{20}$ -Acylaminogruppe  
oder durch  $C_1-C_{20}$ -Alkoxy substituiert ist, das wiederum durch Phenyl,  $C_1-C_{20}$ -Alkylmercapto,  $C_1-C_{20}$ -Alk-  
ansulfanyl,  $C_1-C_{20}$ -Alkansulfonyl,  $C_1-C_{20}$ -Acylamino,  $C_1-C_{20}$ -Alkoxycarbonyl, Nitril, Hydroxy,  $C_1-C_{20}$ -Al-  
koxy oder  $C_1-C_{20}$ -Alkylcarbamoyl substituiert sein kann,  
R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2–5 Kohlenstoffatomen,  
R<sup>5</sup> Wasserstoff oder eine  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe und  
35 Z Sauerstoff oder Schwefel  
bedeuten,  
deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie optische Isomere zur Herstellung von Arzneimitteln mit  
antiviraler Wirkung.

In der Europäischen Patentschrift EP-A-69 968 werden Phospholipide mit der oben angegebenen Struktur beschrieben, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln. In dieser Patentschrift ist jedoch ausschließlich die cancerostatische Wirkung dieser Phospholipide beschrieben, die sich insbesondere zur Herstellung von Antitumormittel eignen.

In der DE-AS 20 09 341 wird der 3-Octadecyloxy-propanol-(1)-phosphorsäure-mono-cholinester als immuno-  
logisches Adjuvans, in der DE-AS 20 09 342 dessen 2-Hydroxyderivat als Mittel zur Steigerung der natürlichen  
45 Restistenz des Organismus beschrieben.

In der US 43 72 949 sind Dialkoxyphospholipide mit immunstimulierenden Eigenschaften zur Behandlung von Krebserkrankungen beschrieben.

In der japanischen Offenlegungsschrift JP-A-5002-636 sind allgemein einige Glycero-phosphorylcholine mit Urethan- bzw. Thiourethan-Gruppierungen beschrieben.

50 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Phospholipide der Formel I eine ausgeprägte antivirale Wirkung aufweisen, und sich daher besonders gut zur Behandlung von viralen bzw. retro-viralen Infektionen eignen. Virale Infektionen von Säugern, insbesondere des Menschen, sind weit verbreitet. Trotz intensiver Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, Chemotherapeutika bereitzustellen, die ursächlich oder symptomatisch mit dem viral oder retroviral bedingten Krankheitsgeschehen mit erkennbar substantiellem Erfolg interfe-  
55 rieren. Es ist heutzutage nicht möglich, bestimmte Viruserkrankungen, wie zum Beispiel das Aquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS), den AIDS-related-complex (ARC) und deren Vorstadien, Herpes-, Cytomegalie-Virus (CMV)-, Influenza- und andere Virusinfektionen zu heilen oder chemotherapeutisch deren Symptome günstig zu beinflussen. Derzeit steht beispielsweise für die Behandlung von AIDS fast ausschließlich das 3'-Azido-3'-deoxy-thymidin (AZT), bekannt als Zidovudine oder Retrovir®, zur Verfügung. AZT ist jedoch durch eine sehr enge therapeutische Breite bzw. durch bereits im therapeutischen Bereich auftretende, sehr schwere Toxizitäten charakterisiert (Hirsch, M. S. (1988) J. Infec. Dis. 157, 427–431).

Es besteht daher ein sehr großes Bedürfnis an Chemotherapeutika, die möglichst spezifisch mit viral oder restroviral bedingten Erkrankungen oder deren Symptomen interferieren, ohne jedoch die anderen, normal ablaufenden natürlichen Körperfunktionen zu beeinflussen.

60 65 Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, derartige neue antiviral wirksame Mittel zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Merkmale gelöst.

Die Phospholipide der Formel I hemmen sehr spezifisch die Virusvermehrung, wobei insbesondere folgende

Viren zu nennen sind: HTLV-I und II, HIV, Herpes, Sendai, Cytomegalie (CMV), Influenza, Parainfluenza, Epstein-Barr (EBV), Vesikular Stomatitis Virus (VSV), Hepatitis, Meningitis, Enzephalitis, etc. Die genannten Verbindungen können vorteilhaft prophylaktisch oder therapeutisch bei der Behandlung von allen Krankheiten eingesetzt werden, bei denen eine virale bzw. retrovirale Infektion von pathophysiologischer, symptomatischer oder klinischer Relevanz ist.

Bei den Phospholipiden der Formel I bedeutet Alkyl in dem Substituenten R<sup>5</sup> einen Kohlenwasserstoffrest mit 1–6 Kohlenstoffatomen, insbesondere den Methyl- oder Ethylrest.

Die Alkylkomponenten der in der Definition von R<sub>3</sub> genannten Substituenten Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylmercapto, Alkansulfanyl und Alkansulfonyl bedeuten in allen Fällen in der Regel Reste mit 1–20 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Octadecylmercapto, Tetradecyloxy und Octylmercapto.

Die Cycloalkylenreste der Gruppe X sind Reste mit 3–8 Kohlenstoffatomen, insbesondere der Cyclopropen-, Cyclopenten- und Cyclohexylenrest.

C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>-Cycloalkanringe, die auch Bestandteil der Alkylenkette der Gruppe R<sup>3</sup> sein können, sind insbesondere der Cyclopentan-, Cyclohexan- und der Cycloheptanring, wobei die Ringe noch durch eine C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können.

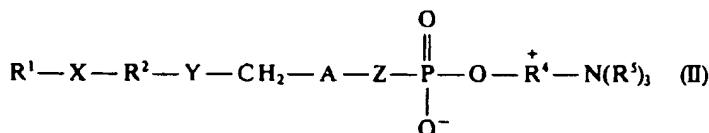
Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise jedoch Fluor.

Die Gruppe R<sub>1</sub>–X–R<sub>2</sub> bedeutet für den Fall, daß X einen Valenzstrich darstellt, eine Alkylgruppe mit bis zu 20 Kohlenstoffatome, die geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein kann. Als geradkettige Gruppen kommen vorzugsweise der Eicosyl-, Octadecyl-, Heptadecyl-, Hexadecyl-, Tetradecyl-, Dodecyl- und der Octylrest in Frage. Die ungesättigte Gruppe kann bis zu vier Doppelbindungen enthalten, vorzugsweise jedoch ein oder zwei Doppelbindungen.

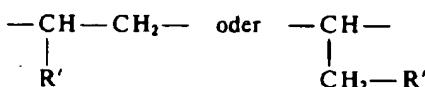
Die Gruppe R<sup>3</sup> besteht bevorzugt aus einer –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>-Gruppe, deren mittlere Methylengruppe ein oder zweifach durch Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkansulfanyl-, Alkansulfonyl-, Alkoxyalkylen-, Benzyloxy-, Hydroxy- oder Halogen substituiert sein kann und die gegebenenfalls an C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub> durch Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei diese auch einen Ring bilden können.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind insbesondere Derivate des Propanols-(1)-, Propanol-(2)- bzw. Propanthiol-(1)-phosphorsäuremonocholinesters, wobei die 3-Stellung des Propanols durch einen Alkoxyrest und gegebenenfalls auch in 1-Stellung oder 2-Stellung substituiert ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind jedoch auch neue Verbindungen, die eine Auswahl aus den in der EP-A-69 968 beschriebenen Phospholipiden darstellen. Es hat sich gezeigt, daß insbesondere Phospholipide der Formel II



eine gute antivirale Wirkung aufweisen, in der A die Gruppe



bedeutet, und

R' eine C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkansulfanyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkylcarbonyl amino- oder C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkoxygruppe darstellt, und die übrigen Reste R<sup>1</sup>, X, R<sup>2</sup>, Y, Z, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> im wesentlichen die oben angegebene Bedeutung haben.

In der allgemeinen Formel I und II zeigen insbesondere solche Phospholipide eine gute antivirale Wirkung, wenn sie durch die folgenden Merkmale gekennzeichnet sind:

R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise eine geradkettige C<sub>5</sub>–C<sub>15</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann. Bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine Pentyl-, Hexyl-, Decyl-, Tridecyl- oder Pentadecylgruppe. Als C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkoxy-Substituent kommt vorzugsweise die n-Butyloxygruppe in Frage.

Für den Fall, daß X einen Valenzstrich darstellt, kommt insbesondere für R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom in Frage. X bedeutet vorzugsweise einen Valenzstrich oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, vorzugsweise jedoch einen Valenzstrich.

R<sup>2</sup> ist vorzugsweise eine geradkettige C<sub>2</sub>–C<sub>18</sub>-Alkylen-, insbesondere C<sub>9</sub>–C<sub>15</sub>-Alkylengruppe, wie beispielsweise Decylen-, Undecylen-, Dodecylen-, Tridecylen-, Tetradecylen-, Pentadecylen-, Hexadecylen- und Heptadecylengruppe, wobei die Decylen-, Undecylen-, Dodecylen-, Tridecylen- und Tetradecylengruppe besonders bevorzugt sind.

In der Formel I kommt für R<sup>3</sup> insbesondere eine geradkettige C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylengruppe, vorzugsweise die Propylengruppe in Frage, die durch eine Hydroxy-, C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkansulfanyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkoxycarbonyl- oder C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkyl-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei die zuvor genannten C<sub>1</sub>–C<sub>20</sub>-Alkyteile vorzugsweise 9–15 Kohlenstoffatome enthalten. Für den Fall, daß R<sup>3</sup> eine Propylengruppe darstellt, können die zuvor genannten Substituenten in 1- oder 2-Stellung der Propylengruppe stehen, wobei die Gruppe R<sub>1</sub>–X–R<sub>2</sub>–Y– als 3ständig bezeichnet wer-

den soll, und die Gruppe  $-Z-P(O_2)O-R^4-N(R^5)_3$  dann in Abhängigkeit der oben genannten Substituenten in 2- bzw. 1-Stellung stehen muß.

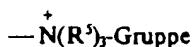
Als Substituenten der Gruppe  $R^3$  kommen in diesem Sinne vorzugsweise die folgenden Gruppen in Frage: C<sub>9</sub>—C<sub>15</sub>-Alkoxy-, wie z. B. die Decyloxy-, Undecyloxy-, Dodecyloxy- oder Tetradecyloxygruppe; eine C<sub>9</sub>—C<sub>15</sub>-Alkylmercapto-, wie z. B. Nonylmercapto, Decylmercapto- oder Undecylmercaptogruppe, sowie eine C<sub>9</sub>—C<sub>15</sub>-Alkoxy carbonyl-, wie z. B. die Decyloxycarbonylgruppe; eine C<sub>9</sub>—C<sub>15</sub>-Alkylaminocarbonyl-, wie z. B. die Decylaminocarbonyl-; eine C<sub>9</sub>—C<sub>15</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe, wie z. B. Decylcarbonylaminogruppe.

In der allgemeinen Formel II kommen für R' vorzugsweise Hydroxy-, C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkan sulfinyl-, C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkoxy carbonyl- oder C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe in Frage, wobei die Alkylteile insbesondere 9—15, vorzugsweise 10—12 Kohlenstoffatome enthalten.

R<sup>4</sup> bedeutet insbesondere eine geradkettige oder verzweigte C<sub>2</sub>—C<sub>5</sub>-Alkylengruppe, wobei die Ethylengruppe bevorzugt ist.

Für R<sup>5</sup> kommt insbesondere ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, vorzugsweise die Methylgruppe in Frage.

Unter der Definition der

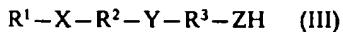


sollen sowohl die identisch substituierten Stickstoffderivate, wie z. B. die Trimethylammoniumgruppe, als auch die gemischt substituierten Derivate, wie z. B. Dimethylammonium-, Diethylammonium-, n-Butyl-dimethylammonium oder Methyl-di-ethylammonium-gruppe verstanden werden bzw. alle durch die Kombination der in der Definition von R<sup>5</sup> genannten Gruppen möglichen Varianten.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen die Gruppe R<sup>1</sup>—X—R<sup>2</sup>-eine C<sub>9</sub>—C<sub>16</sub>-Alkylgruppe darstellt, wie beispielsweise die Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl-, Pentadecyl- und Hexadecylgruppe, und R' eine C<sub>9</sub>—C<sub>15</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>9</sub>—C<sub>15</sub>-Alkoxy-, C<sub>9</sub>—C<sub>15</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>9</sub>—C<sub>15</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>9</sub>—C<sub>15</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe, wie beispielsweise die Decylmercapto-, Undecylmercapto-, Decyloxy-, Undecyloxy-, Dodecyloxy-, Decyloxycarbonyl-, Decylaminocarbonyl- oder Decylcarbonylaminogruppe. Bevorzugt enthalten die Alkylteile in den zuvor genannten Gruppen 10—13 Kohlenstoffatome.

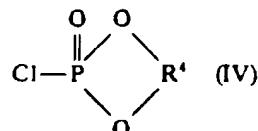
Die Verbindungen der Formel I können nach den in EP-A-69 968 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und II eignet sich jedoch auch das folgende Verfahren:  
Eine Verbindung der allgemeinen Formel III



in der

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der

R<sup>4</sup> die oben genannte Bedeutung hat, in Gegenwart eines säure-bindenden Mittels umgesetzt und das Reaktionsprodukt direkt mit gegebenenfalls alkyliertem Ammoniak behandelt.

Verbindungen der Formel III können nach an sich bekannten Verfahren wie z. B. in Lipids 22, 947 (1987) beschrieben hergestellt werden.

Das Verfahren wird in der Regel so durchgeführt, daß ein Alkanol bzw. Alkanthiol der allgemeinen Formel III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie z. B. Triethylamin in einem absoluten, inertem organischen Lösungsmittel, wie z. B. chlorierter Kohlenwasserstoff oder Toluol, bei Temperaturen um den Gefrierpunkt bis Raumtemperatur reagiert, und das Reaktionsprodukt direkt mit gegebenenfalls alkyliertem Ammoniak behandelt wird. Dazu löst man den Ammoniak oder das Alkylamin in einem Medium, das sowohl den Phosphorsäurediester als auch Ammoniak oder das Amin genügend gut löst, wozu sich besonders Mischungen aus Acetonitril oder niederen Alkoholen mit chloriertem Kohlenwasserstoffen eignen und vervollständigt die Reaktionen bei einer Temperatur von 20 bis 70°C.

Man kann auch stufenweise vorgehen, also zuerst eine Alkyl-ammoniumgruppe einführen und mit Alkylhalogenid anschließend zum Di- oder Trialkylammoniumalkylester umsetzen.

Sämtliche Zwischenstufen sowie Endprodukte lassen sich bequem säulenchromatographisch mit üblichen Elutionsmitteln, wie z. B. Ether, Ligroin, chlorierten Kohlenwasserstoffen, niederen Alkoholen oder Mischungen derselben, an Kieselgel reinigen, wobei im Falle des betainartigen Endprodukts zweckmäßig etwas Wasser zugesetzt wird.

Die pharmakologisch verträglichen Salze erhält man in üblicher Weise, z. B. durch Neutralisation der Verbindungen der Formel I mit nichttoxischen anorganischen oder organischen Säuren, wie z. B. Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Bromwasserstoff-, Essig-, Milch-, Zitronen-, Äpfel-, Salicyl-, Malon-, Malein- oder Bernsteinsäure.

Die Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I oder II zur Behandlung von viralen Infektionen können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen die üblichen Applikationsformen in Frage, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupe, Lösungen oder Suspensionen. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, das die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Zitratpuffer, Ethanol, Komplexbildner, wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxischen Salze, hochmolekulare Polymere, wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind beispielsweise Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdisperse Kieselsäuren, höher molekulare Fettsäuren, wie Stearinsäure, Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere, wie Polyethylenglykole, etc. Für orale Oplikationen geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- oder Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter oder individuellem Zustand abhängen. Die erfundungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 0,1 – 100 mg, vorzugsweise 0,2 – 80 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2 – 5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikationen 1 – 2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5 – 500 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1 – 3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 2 – 1000 mg betragen. Der Wirkstoff kann auch durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Mengen von 5 – 1000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden Verbindungen der Formel I in Frage:

1. 3-(5-Dodecyloxy-pentyloxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
2. 3-(12-Pentyloxy-dodecyloxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
3. 3-Dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
4. 3-(11-Butoxycarbonyl-undecyloxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
5. 3-(3-Tetradecyloxy-propoxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
6. 3-Hexadecyloxy-2-methylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
7. 3-(12-Pentyloxy-dodecyloxy)-2-methoxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
8. 3-(3-Tetradecyloxy-propoxy)2-methylpropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
9. 3-(5-Dodecylmercapto-pentyloxy)-2-methoxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
10. 3-(10-Heptyloxy-decyloxy)-2-(2-methoxy-ethoxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
11. 3-(2-Pentadecyloxy-ethoxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
12. 3-(2-Pentadecylmercapto-ethoxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
13. 2-Octadecyloxyethyl-1-phosphorsäure-monocholinester
14. 4-Hexadecyloxybutyl-1-phosphorsäure-monocholinester
15. 3-(2-Pentadecylsulfonyl-ethoxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
16. Thiophosphorsäure-O-cholinester-S-3-(2-pentadecyl-mercaptoethoxy)propylester
17. Thiophosphorsäure-O-cholinester-S-3-(3-tetradecyloxy-propoxy)propylester

Außerdem kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen der Formel II in Frage:

1. 3-Undecyloxy-2-undecylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
2. 3-Undecyloxy-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäuremonocholinester
3. 3-Tridecyloxy-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäuremonocholinester
4. 3-Tetradecyloxy-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
5. 3-Pentadecyloxy-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
6. 3-Dodecyloxy-2-decylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
7. 2,3-Bis-(undecyloxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
8. 3-Dodecyloxy-2-decyloxy carbonylpropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
9. 3-Dodecyloxy-2-decylaminocarbonylpropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
10. 3-Dodecyloxy-2-decylcarbonylaminopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
11. 3-(12-Pentyloxy-dodecyloxy)-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
12. 2-Undecylsulfinyl-3-undecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
13. 2-Undecylsulfonyl-3-undecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
14. 3-Tridecyloxy-2-decylsulfinylpropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
15. 3-Tridecyloxy-2-decylsulfonylpropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
16. 3-Tetradecyloxy-2-undecylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
17. 3-Tridecyloxy-2-decylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
18. 3-Tetradecyloxy-2-decylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
19. 3-Decyloxy-1-dodecyloxypropyl-2-phosphorsäure-monocholinester
20. 3-Dodecyloxy-1-decylmercaptopropyl-2-phosphorsäure-monocholinester
21. 1,3-Bis-(undecyloxy)-propyl-2-phosphorsäure-monocholinester

## Beispiel 1

## 3-Dodecyloxy-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

5 2,2 g 3-Dodecyloxy-2-decyloxypropanol-1 in 15 ml Dichlormethan sowie 2,1 ml Triethylamin werden bei –25°C mit einer Lösung aus 1,3 g 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan (Fluka) in 10 ml Dichlormethan versetzt und 30 Minuten gerührt. Dann läßt man auf RT erwärmen, entfernt das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und suspendiert den Rückstand in Ether. Nach Abtrennen des Triethylammoniumsalzes wird das Filtrat erneut eingedampft und der ölige Rückstand in 30 ml Acetonitril aufgenommen. Die klare Lösung wird durch Einleiten bei 20°C mit Trimethylamin gesättigt und 96 h bei RT im geschlossenen Gefäß gerührt. Danach wird der Niederschlag abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und aus Dichlormethan/Aceton umkristallisiert. Ausb. 1,27 g (41% d. Th.), Schmp. 214–218°C (Zers.).

Das Ausgangsmaterial wurde analog zu LIPIDS 22, 947 (1987) und dort zitierter Literatur hergestellt.

15

## 5-Decyloxy-2-phenyl-1,3-dioxan

13 g (72 mmol) 5-Hydroxy-2-phenyl-1,3-dioxan in 50 ml abs. DMF wurden bei RT innerhalb 10 min zu einer Suspension aus 1,95 g (79 mmol) Natriumhydrid (97%) in 35 ml abs. DMF getropft und nach vollständiger Zugabe 30 min bei RT gerührt.

20 Dann wurden 17,5 g (79 mmol) 1-Decylbromid in 90 ml abs. Toluol auf einmal zugegeben und die Lösung 24 h bei RT gerührt.

Von der entstandenen Suspension wurde danach das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die org. Phase wurde nochmals mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit Ether/Isohexan 1 : 5 als Eluens gereinigt. Gelbes Öl, Ausbeute 9,7 g (42%).

## 2-Decyloxy-1,3-propandiol

30 9,7 g (30,3 mmol) 5-Decyloxy-2-phenyl-1,3-dioxan wurden in 170 ml abs. Ethanol gelöst und nach Zugabe von 2 g Palladium auf Kohle (10%) bei RT und Atmosphärendruck bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge hydriert.

Danach wurde der Katalysator abgetrennt und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingeengt. Das zurückbleibende Öl (Ausbeute fast quantitativ) kristallisierte beim Stehen durch. Schmp. 36–38°C.

35

## 3-Dodecyloxy-2-decyloxypropanol-1

5,4 g (23,3 mmol) 2-Decyloxy-1,3-propandiol in 17 ml abs. DMF wurden bei RT innerhalb von 15 min zu einer Suspension aus 617 mg (24 mmol) Natriumhydrid (97%) in 15 ml abs. DMF getropft und bis zur Beendigung der Gasentwicklung nachgerührt.

40 Dann wurden 5,98 g (24 mmol) 1-Dodeylbromid in 35 ml abs. Toluol zugegeben und die Lösung 24 h bei RT gerührt.

Die entstandene Suspension wurde danach vom Lösungsmittel befreit, mit Wasser versetzt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie mit Ether/Isohexan als Eluens gereinigt. Ausbeute 4,6 g (49% d. Th.) als gelbliches Öl.

## Beispiel 2

## 3-Decyloxy-2-dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

50

wurde analog zu Bsp. 1 hergestellt.

Ausbeute 53%.

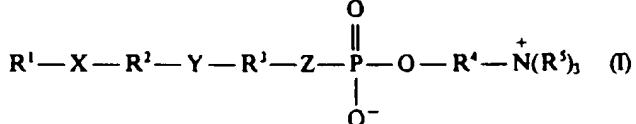
Das als Edukt verwendete 3-Decyloxy-2-dodecyloxypropanol-1 wurde wie unter Bsp. 1 beschrieben hergestellt (farbloses Öl, Ausb. 43%).

55

## Patentansprüche

## 1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

60



65

in der

X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl-, Aminocarbo-

nyl-, Carbonylamino- oder die Ureidogruppe  $\text{--NH--CO--NH--}$  oder einen  $\text{C}_3\text{--C}_8\text{-Cycloalkylen-}$  oder Phenylrest,

Y ein Sauerstoffatom oder die Gruppen  $\text{O--CO--O}$ ,  $\text{O--CO--NH}$ ,  $\text{O--CS--NH}$

$\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1–18 bzw. 2–18 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Phenyl, Halogen, eine  $\text{C}_1\text{--C}_4\text{-Alkoxy-}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_4\text{-Alkylmercapto-}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_4\text{-Alkoxy carbonyl-}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_4\text{-Alkansulfanyl-}$  oder  $\text{C}_1\text{--C}_4\text{-Alkansulfonylgruppe}$  substituiert ist,

$\text{R}^2$  einen geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1–18 bzw. 2–18 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Phenyl, eine  $\text{C}_1\text{--C}_4\text{-Alkoxy-}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_4\text{-Alkoxy carbonyl-}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_4\text{-Alkylmercapto-}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_4\text{-Alkansulfanyl-}$  oder  $\text{C}_1\text{--C}_4\text{-Alkansulfonylgruppe}$  substituiert ist,

$\text{R}^3$  eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 2–8 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch einen  $\text{C}_5\text{--C}_7\text{-Cycloalkanring}$  ersetzt sein kann und die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Halogen, Nitril, eine  $\text{C}_5\text{--C}_7\text{-Cycloalkyl-}$ , Phenyl-,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkoxy-}$ , carbonyl-,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkylcarbamoyl-}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkylmercapto-}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkansulfanyl-}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkansulfonyl-}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Acylaminogruppe}$  oder durch  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkoxy}$  substituiert ist, das wiederum durch Phenyl,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkylmercapto}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkansulfanyl}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Acylamino}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkoxy carbonyl}$ , Nitril, Hydroxy,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkoxy}$  oder  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkylcarbamoyl}$  substituiert sein kann,

$\text{R}^4$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2–5 Kohlenstoffatomen,

$\text{R}^5$  Wasserstoff oder eine  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{-Alkylgruppe}$  und

Z Sauerstoff oder Schwefelatom

bedeuten,

deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie optische Isomere zur Behandlung oder Prophylaxe von viral- oder retroviral-bedingten Erkrankungen.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

Y ein Sauerstoffatom,

Z Sauerstoff- oder Schwefelatom,

$\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1–18 Kohlenstoffatomen,

$\text{R}^2$  eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1–18 Kohlenstoffatomen,

$\text{R}^3$  eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 2–8 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch einen  $\text{C}_5\text{--C}_7\text{-Cycloalkanring}$  ersetzt sein kann, und die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkylmercapto-}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkansulfanyl-}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkan sulfonyl-}$  oder durch  $\text{C}_1\text{--C}_{20}\text{-Alkoxy}$  substituiert ist,

$\text{R}^4$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2–4 Kohlenstoffatomen und

$\text{R}^5$  Wasserstoff oder eine  $\text{C}_1\text{--C}_6\text{-Alkylgruppe}$

bedeuten.

3. Verwendung von Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

Y ein Sauerstoffatom,

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

$\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom, ein geradkettiger oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Alkylrest mit 1–18 Kohlenstoffatomen ist,

$\text{R}^2$  eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1–18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

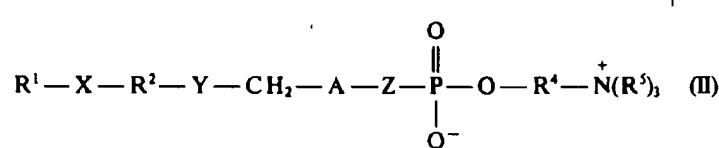
$\text{R}^3$  eine Alkylenkette mit 3 Kohlenstoffatomen ist, die ein- oder mehrfach durch  $\text{C}_9\text{--C}_{15}\text{-Alkylmercapto-}$ ,  $\text{C}_9\text{--C}_{15}\text{-Alkansulfanyl-}$ ,  $\text{C}_9\text{--C}_{15}\text{-Alkansulfonyl}$  oder durch  $\text{C}_9\text{--C}_{15}\text{-Alkoxy}$  substituiert ist,

$\text{R}^4$  eine Alkylenkette mit 2 Kohlenstoffatomen und

$\text{R}^5$  Wasserstoff, Methyl oder Ethyl

bedeuten.

4. Verbindungen der Formel II



in der

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , X, Y, Z,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  die in den Ansprüchen 1–3 angegebenen Bedeutungen haben und A die Gruppe

5

10

15

20

25

30

35

40

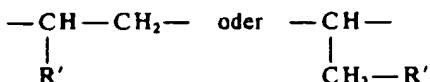
45

50

55

60

65



5

darstellt, und

R' eine C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkan-sulfinyl-, C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkylcarbonylamino- oder C<sub>1</sub>—C<sub>20</sub>-Alkoxygruppe bedeutet, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze und optische Isomere.

10 5. Verbindungen der Formel II gemäß Anspruch 4, in der die Gruppe R<sup>1</sup>—X—R<sup>2</sup>— einen C<sub>9</sub>—C<sub>15</sub>-Alkylrest bedeutet.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 4 oder 5, ausgewählt aus

3-Dodecyloxy-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

3-Decyloxy-2-dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

15 3-Dodecyloxy-2-dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

3-Undecyloxy-2-undecylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

3-Tridecyloxy-2-decymercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

3-Dodecyloxy-2-decymercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

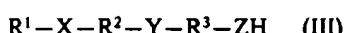
3-Dodecyloxy-2-decylsulfonylpropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

20 3-Decyloxy-2-dodecylsulfonylpropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 4, 5 oder 6 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

8. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 4—6 zur Behandlung oder Prophylaxe von viral- oder retroviral-bedingten Erkrankungen.

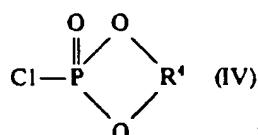
25 9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel III



30 in der

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y und Z die in den Ansprüchen 4 oder 5 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV

35



40

in der

R<sup>4</sup> die in Anspruch 4 genannte Bedeutung hat, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umsetzt und das Reaktionsprodukt direkt mit gegebenenfalls alkyliertem Ammoniak behandelt.

45

50

55

60

65